

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Ciklofosamid Accord 200 mg/ml koncentrat za otopinu za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml koncentrata sadrži 200 mg ciklofosfamida u obliku ciklofosamid hidrata.
Jedna bočica od 1 ml koncentrata sadrži 200 mg ciklofosfamida u obliku ciklofosamid hidrata.
Jedna bočica od 2,5 ml koncentrata sadrži 500 mg ciklofosfamida u obliku ciklofosamid hidrata.
Jedna bočica od 5 ml koncentrata sadrži 1000 mg ciklofosfamida u obliku ciklofosamid hidrata.
Jedna bočica od 10 ml koncentrata sadrži 2000 mg ciklofosfamida u obliku ciklofosamid hidrata.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

1 ml koncentrata sadrži 34 mg propilen glikola (E1520) i 620 mg etanola (alkohola).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za injekciju/infuziju (sterilni koncentrat)

Bistra, bezbojna otopina

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ciklofosamid se koristi u kombiniranim kemoterapijskim protokolima ili kao monoterapija ovisno o indikaciji. Ciklofosamid Accord indiciran je za liječenje:

- kronične limfocitne leukemije (CLL)
- akutne limfocitne leukemije (ALL)
- kao priprema za transplantaciju koštane srži, u liječenju akutne limfocitne leukemije, kronične mijelogene leukemije i akutne mijelogene leukemije, u kombinaciji s radijacijom cijelog tijela ili primjenom busulfana
- Hodgkinovog limfoma, ne-Hodgkinovog limfoma i multiplog mijeloma
- metastatskog karcinoma jajnika i dojke
- adjuvantno liječenje karcinoma dojke
- Ewingovog sarkoma
- raka pluća malih stanica
- uznapređovalog ili metastatskog neuroblastoma
- autoimunih bolesti opasnih po život; teškog progresivnog oblika lupusnog nefritisa i Wegenerove granulomatoze.

4.2 Doziranje i način primjene

Ciklofosamid Accord smiju upotrebljavati samo kliničari s iskustvom u primjeni kemoterapije za liječenje raka.

Ciklofosamid Accord smije se primjenjivati samo u ustanovama u kojima se mogu pratiti klinički, biokemijski i hematološki parametri prije, tijekom i nakon primjene te pod nadzorom specijaliste onkologa.

Doziranje

Doza se mora prilagoditi svakom pojedincu. Doze i trajanje liječenja i/ili intervali liječenja ovise o indikaciji, shemi kombinirane terapije, općem stanju bolesnika i funkciji njegovih organa te rezultatima laboratorijskih pretraga (osobito pretraga krvnih stanica).

U kombinaciji s drugim citostaticima slične toksičnosti može biti potrebno smanjiti dozu ili produžiti intervale bez primjene terapije između ciklusa.

Kako bi se snizio rizik od komplikacija supresije koštane srži i/ili pomogla isporuka ciljane doze, treba razmotriti primjenu lijekova za poticanje hematopoeze (čimbenici stimulacije kolonija i lijekovi za poticanje eritropoeze).

Prije, tijekom ili neposredno nakon primjene treba uzeti dovoljnu količinu tekućine ili je primijeniti u infuziji radi izazivanja diureze, kako bi se smanjio rizik od toksičnosti mokraćnog sustava. Stoga Ciklofosfamid Accord treba primjenjivati ujutro. Vidjeti dio 4.4.

Liječnik snosi odgovornost za donošenje odluke o primjeni ciklofosfamida u skladu s operativnim smjernicama za liječenje.

Doze navedene u nastavku mogu se smatrati općim smjernicama:

Hematološki i solidni tumori

- Za svakodnevno liječenje:
3 – 6 mg/kg tjelesne težine (= 120 – 240 mg/m² površine tijela), injicirano intravenski
- Za intermitentno liječenje:
10 – 15 mg/kg tjelesne težine (= 400 – 600 mg/m² površine tijela), injicirano intravenski, s intervalima bez primjene terapije od 2 do 5 dana
- Za intermitentno liječenje visokim dozama:
20 – 40 mg/kg tjelesne težine (= 800 – 1600 mg/m² površine tijela), injicirano intravenski, s intervalima bez primjene terapije od 21 do 28 dana.

Kao priprema za transplantaciju koštane srži

2 dana 60 mg/kg ili 4 dana 50 mg/kg tjelesne težine, injicirano intravenski.

Ako se provodi režim busulfan-ciklofosfamid (Bu/Cy), prva doza ciklofosfamida mora se primijeniti najmanje 24 sata nakon posljednje doze busulfana (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Autoimune bolesti

Mjesečno 500 – 1000 mg/m² površine tijela.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Teško oštećenje funkcije jetre može biti povezano sa smanjenom aktivacijom ciklofosfamida. To može izmijeniti učinkovitost liječenja lijekom Ciklofosfamid Accord, što treba uzeti u obzir prilikom odabira doze i procjene odgovora na lijek. Vidjeti dio 4.4.

Doza se mora smanjiti u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre. Smanjenje doze od 25% preporučuje se u bolesnika sa serumskim koncentracijama bilirubina od 3,1 – 5 mg/100 ml (=0,053 – 0,086 mmol/l).

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, osobito u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, smanjeno izlučivanje putem bubrega može dovesti do povećanih razina ciklofosfamida i njegovih metabolita u plazmi. To može dovesti do povećane toksičnosti i treba se uzeti u obzir prilikom određivanja doze u tih bolesnika. Vidjeti dio 4.4. Preporučuje se smanjenje doze od 50% kada je glomerularna filtracija manja od 10 ml/min.

Ciklofosfamid i njegovi metaboliti mogu se dijalizirati, iako su moguće razlike u klirensu ovisno o korištenom sustavu za dijalizu. U bolesnika koji trebaju dijalizu potrebno je voditi računa o dosljednim intervalima između ciklusa dijalize i primjene lijeka Ciklofosfamid Accord. Vidjeti dio 4.4.

Prilagodba doze zbog supresije koštane srži

Broj leukocita i trombocita treba redovito kontrolirati tijekom liječenja ciklofosfamidom. Prilagodba doze se preporučuje kada je potrebno, tj. ako su vidljivi znakovi supresije koštane srži.

Pogledajte tablicu u nastavku. Mokraćni sediment također treba redovito kontrolirati na prisutnost eritrocita.

Broj leukocita [mikrolitra]	Broj trombocita [mikrolitra]	Doza
preko 4000	preko 100 000	100% od planirane doze
2500 – 4000	50 000 – 100 000	50% od planirane doze
manji od 2500	manji od 50 000	Izostaviti dok se vrijednosti ne normaliziraju ili donijeti odluku za svaki pojedinačni slučaj

Kod kombinirane terapije može se razmotriti daljnje smanjenje doze.

Stariji bolesnici

U starijih bolesnika potrebno je pratiti toksičnost, a dozu prilagoditi u skladu s povećanom učestalošću smanjene funkcije jetre, bubrega, srca ili drugih organa te konkomitantnim bolestima ili drugim lijekovima u ovoj populaciji.

Pedijatrijska populacija

Ciklofosfamid se primjenjivao u djece. Sigurnosni profil ciklofosfamida u pedijatrijskoj populaciji sličan je onom u odraslih.

Način primjene

Ciklofosfamid je inertan dok ga ne aktiviraju jetreni enzimi. Međutim, kao i za sve citotoksične lijekove, preporučuje se da rekonstituciju obavlja kvalificirano osoblje u za to predviđenom prostoru.

Mjere opreza koje treba poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka

Osobe koje obavljaju pripremu trebaju nositi zaštitne rukavice. Potreban je oprez da bi se izbjeglo prskanje materijala u oči. Materijalom ne smiju rukovati trudnice ni dojilje.

Intravenska primjena

Lijekove za intravensku primjenu treba vizualno pregledati prije primjene kako bi se ustanovilo postoje li vidljive čestice ili promjena boje kad god to otopina i spremnik dozvoljavaju.

Infuzija:

Poželjno je da se kod intravenske primjene koristi infuzija.

Ako se otopina primjenjuje kao i.v. infuzija, Ciklofosfamid Accord se razrjeđuje do minimalne koncentracije od 2 mg po ml pomoću sljedećih otapala:

- injekcija 0,9%-tnog natrijeva klorida,
- injekcija 0,45%-tnog natrijeva klorida,
- injekcija 5%-tne glukoze,
- injekcija 5%-tne glukoze i 0,9%-tnog natrijeva klorida.

Direktna injekcija:

Ako se otopina primjenjuje kao direktna injekcija, Ciklofosfamid Accord se razrjeđuje do minimalne koncentracije od 20 mg po ml pomoću sljedećih otapala:

- injekcija 0,9%-tnog natrijeva klorida,
- injekcija 0,45%-tnog natrijeva klorida,
- injekcija 5%-tne glukoze,
- injekcija 5%-tne glukoze i 0,9%-tnog natrijeva klorida.

Nemojte koristiti sterilnu vodu za injekcije za razrjeđivanje jer ćete dobiti hipotoničnu otopinu koja se ne smije injicirati direktno.

U cilju smanjenja mogućnosti nuspojava koje izgleda da su ovisne o brzini primjene (npr. oticanje lica, glavobolja, začepljenje nosa, osjećaj žarenja kože glave), ciklofosfamid treba injicirati ili infundirati vrlo polagano. Trajanje infuzije (raspon od 30 minuta do 2 sata) treba biti u skladu s volumenom i vrstom otapala koje se infundira.

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Ciklofosfamid Accord je kontraindiciran u bolesnika sa sljedećim stanjima:

- preosjetljivost na ciklofosfamid, njegove metabolite ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- akutne infekcije
- aplazija ili depresija koštane srži prije liječenja
- infekcija mokraćnih puteva
- akutna urotelijalna toksičnost nakon citotoksične kemoterapije ili radioterapije
- smetnje protoka urina
- dojenje (vidjeti dio 4.6).

Ciklofosfamid Accord ne smije se koristiti za liječenje nezloćudnih bolesti, osim za imunosupresiju u situacijama koje ugrožavaju život.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

UPOZORENJA

Anafilaktičke reakcije, interakcija s drugim alkilirajućim lijekovima

Anafilaktičke reakcije, uključujući reakcije sa smrtnim ishodom, prijavljene su kod primjene ciklofosfamida. Prijavljena je moguća interakcija s drugim alkilirajućim lijekovima.

Supresija koštane srži, imunosupresija, infekcije

Liječenje ciklofosfamidom može izazvati supresiju koštane srži (anemiju, leukopeniju, neutropeniju i trombocitopeniju) i značajnu supresiju imunoloških odgovora, što može dovesti do teških infekcija, sepse i septičkog šoka, ponekad sa smrtnim ishodom. Infekcije prijavljene kod primjene ciklofosfamida uključuju upale pluća, kao i druge bakterijske, gljivične, virusne, protozoalne i parazitske infekcije.

Latentne infekcije mogu se reaktivirati. Reaktivacija je zabilježena za različite bakterijske, gljivične, virusne, protozoalne i parazitske infekcije.

Infekcije koje se jave tijekom liječenja ciklofosfamidom, uključujući neutropenijsku vrućicu, moraju se liječiti na odgovarajući način. Antimikrobna profilaksa može biti indicirana u nekim slučajevima neutropenije, prema odluci nadležnog liječnika. U slučaju neutropenijske vrućice moraju se propisati antibiotici i/ili antimikotici. Ciklofosfamid se mora primjenjivati s potrebnim oprezom (ili nikako) u bolesnika s *teškim oštećenjem funkcije koštane srži* i bolesnika s teškom imunosupresijom.

Potrebno je pažljivo hematološko praćenje u svih bolesnika tijekom liječenja. Hematološki parametri moraju se provjeravati prije svake primjene i redovito tijekom liječenja. Češće praćenje može biti potrebno ako broj leukocita padne ispod 3000 stanica/mikrolitra (stanica/mm³). Preporučuje se prilagodba doze zbog supresije koštane srži (vidjeti dio 4.2).

Osim ako nije nužno, ciklofosfamid ne treba primjenjivati u bolesnika s brojem leukocita ispod 2500 stanica/mikrolitra (stanice/mm³) i/ili brojem trombocita ispod 50 000 stanica/mikrolitra (stanice/mm³).

Povećanje doza ciklofosfamida može povećati intenzitet smanjenja broja stanica u perifernoj krvi i broja trombocita te produljiti vrijeme oporavka.

Najniži broj leukocita i trombocita postiže se u prvom i drugom tjednu liječenja. Koštana srž oporavlja se relativno brzo i broj stanica u perifernoj krvi u pravilu se normalizira nakon približno 20 dana.

U bolesnika kod kojih se javi teška infekcija liječenje ciklofosfamidom može ne biti indicirano, odnosno treba ga prekinuti ili smanjiti dozu.

Tešku supresiju koštane srži treba očekivati, osobito u bolesnika koji su prethodno i/ili istodobno liječeni kemoterapijom i/ili radioterapijom.

Toksičnost mokraćnog sustava i bubrega

Hemoragični cistitis, pijelitis, uretitis i hematurija prijavljeni su tijekom terapije ciklofosfamidom. Moguć je nastanak ulceracija/nekroze, fibroze/kontraktura te sekundarnog raka mokraćnog mjehura.

Urotoksičnost može zahtijevati prekid liječenja. Prijavljeni su slučajevi urotoksičnosti sa smrtnim ishodom. Urotoksičnost se može javiti kod kratkotrajne i dugotrajne primjene ciklofosfamida. Prijavljen je hemoragični cistitis nakon primjene pojedinačnih doza ciklofosfamida. Cistektomija može biti potrebna u slučaju fibroze, krvarenja ili sekundarnog zloćudnog oboljenja. Prošla ili istodobna radijacija ili liječenje busulfanom može povećati rizik od pojave hemoragičnog cistitisa izazvanog ciklofosfamidom. Općenito, cistitis je početno abakterijski. Nakon njega može slijediti sekundarna bakterijska kolonizacija.

Prije početka liječenja potrebno je isključiti ili korigirati sve opstrukcije mokraćnih putova. Vidjeti dio 4.3. Mokraćni sediment se mora redovito provjeravati na prisutnost eritrocita i svih drugih znakova urotoksičnosti/nefrotoksičnosti. Odgovarajuće liječenje mesnom i/ili jaka hidratacija radi izazivanja diureze može u značajnoj mjeri smanjiti učestalost i težinu toksičnosti mokraćnog mjehura. Važno je osigurati da bolesnik u redovitim intervalima prazni mokraćni mjehur. Hematurija se obično povlači nekoliko dana nakon prekida liječenja ciklofosfamidom, ali može biti i perzistentna. Teški hemoragični cistitis obično zahtijeva prekid liječenja ciklofosfamidom.

Liječenje ciklofosfamidom je povezano i s nefrotoksičnošću, uključujući nekrozu bubrežnih tubula.

Hiponatrijemija povezana s povećanjem ukupne količine vode u tijelu, akutna intoksikacija vodom i sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (engl. *Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone*, SIADH) prijavljeni su kao povezani s primjenom ciklofosfamida. Prijavljeni su i smrtni ishodi.

Kardiotoksičnost, primjena u bolesnika sa srčanim bolestima

Prilikom liječenja ciklofosfamidom prijavljeni su miokarditis i mioperikarditis praćeni perikardijalnim izljevom i srčanom tamponadom, ponekad s posljedičnim fatalnim kongestivnim zatajenjem srca.

Histopatološke pretrage primarno su pokazale hemoragični miokarditis. Sekundarno se kao posljedica hemoragičnog miokarditisa i nekroze miokarda razvio hemoperikard. Prijavljena je akutna kardiotoksičnost kod pojedinačnih doza već od 20 mg/kg ciklofosfamida.

Nakon izlaganja režimima liječenja različitim lijekovima uključujući ciklofosfamidi, supraventrikularne aritmije (uključujući fibrilaciju i treperenje atrijske), kao i ventrikularne aritmije (uključujući jako produljenje QT intervala povezano s ventrikularnom tahiaritmijom) prijavljene su u bolesnika sa i bez drugih znakova kardiotoksičnosti.

Rizik od pojave kardiotoksičnosti izazvane ciklofosfamidom kao rezultat liječenja ciklofosfamidom može biti povećan nakon primjene visokih doza ciklofosfamida u bolesnika u poznijoj dobi i u bolesnika koji su prethodno izlagani radioterapijskom liječenju u području srca i/ili su prethodno ili istodobno liječeni drugim kardiotoksičnim lijekovima. Vidjeti dio 4.5.

Osobit oprez potreban je kod bolesnika s čimbenicima rizika za kardiotoksičnost i bolesnika s postojećim srčanim bolestima.

Plućna toksičnost

Pneumonitis i plućna fibroza prijavljeni su nakon liječenja ciklofosfamidom. Također je prijavljena plućna venookluzivna bolest i drugi oblici plućne toksičnosti. Prijavljena je i plućna toksičnost koja dovodi do zatajenja disanja. Iako je incidencija plućne toksičnosti izazvane ciklofosfamidom relativno niska, prognoza u tih bolesnika je loša. Kasna pojava pneumonitisa (više od 6 mjeseci nakon početka primjene ciklofosfamida) čini se da je povezana s osobito visokom smrtnošću. Pneumonitis se može javiti čak nekoliko godina nakon liječenja ciklofosfamidom. Akutna plućna toksičnost prijavljena je nakon primjene pojedinačne doze ciklofosfamida.

Sekundarna zloćudna oboljenja

Kao što je slučaj kod svih citotoksičnih liječenja, liječenje ciklofosfamidom povezano je s rizikom od sekundarnih tumora i njihovih prekursora kao posljedica liječenja.

Prisutan je povećan rizik od pojave karcinoma mokraćnog sustava kao i rizik od pojave akutne leukemije izazvane mijelodisplastičnim promjenama. Ostala zloćudna oboljenja prijavljena nakon primjene ciklofosfamida ili režima koji sadrže ciklofosfamid uključuju limfome, karcinom štitnjače i sarkome.

U nekim slučajevima može doći do razvoja sekundarnih zloćudnih oboljenja nekoliko godina nakon prekida liječenja ciklofosfamidom. Zloćudna oboljenja također su prijavljena nakon unutarmaterničnog izlaganja. Rizik od karcinoma mokraćnog mjehura moguće je značajno smanjiti profilaksom hemoragičnog cistitisa.

Venookluzivna bolest jetre

Venookluzivna bolest jetre prijavljena je u bolesnika koji su primali ciklofosfamid.

Najvažniji čimbenik za pojavu venookluzivne bolesti čini se da je citoreduktivna terapija koja se koristi u pripremi za transplantaciju koštane srži, a sastoji se od kombinacije primjene ciklofosfamida i radijacije cijelog tijela, primjene busulfana i drugih lijekova (vidjeti dio 4.5). Nakon citoreduktivne terapije, klinički se sindrom obično razvije za 1 do 2 tjedna nakon transplantacije uz naglo povećanje tjelesne težine, bolnu hepatomegaliju, ascites i hiperbilirubinemiju/žuticu. Međutim, također je prijavljena venookluzivna bolest jetre koja se postupno razvijala u bolesnika koji su dugotrajno primali niske imunosupresivne doze ciklofosfamida.

Kao komplikacija venookluzivne bolesti jetre mogu se razviti hepatorenalni sindrom ili multiorgansko zatajenje. Prijavljen je smrtni ishod venookluzivne bolesti jetre izazvane primjenom ciklofosfamida.

Čimbenici rizika koji predisponiraju bolesnika za razvoj venookluzivne bolesti jetre uključuju: već postojeće poremećaje funkcije jetre, prethodnu radioterapiju abdomena i nisku ocjenu uspješnosti. Zabilježeno je da se incidencija venookluzivne bolesti jetre smanjuje ako vremenski interval između posljednje primjene busulfana i prve primjene ciklofosfamida iznosi najmanje 24 sata (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

Genotoksičnost

Ciklofosfamid je genotoksičan i mutagen, kako u somatskim stanicama tako i u muškim i ženskim zametnim stanicama. Stoga žene ne smiju zatrudnjeti, a muškarci ne smiju začeti dijete tijekom terapije ciklofosfamidom.

Žene ne smiju zatrudnjeti tijekom liječenja i 12 mjeseci nakon prekida terapije.

Muškarci ne smiju začeti dijete 6 mjeseci nakon prekida terapije.

Ispitivanja na životinjama pokazuju da izloženost oocita tijekom faze razvoja folikula može dovesti do niže stope implantacija i izmijeniti održive trudnoće te povećati rizik od pojave malformacija. Ovaj učinak treba uzeti u obzir u slučaju oplodnje ili trudnoće nakon prekida liječenja ciklofosfamidom. Trajanje razvoja folikula u ljudi nije poznato, ali može biti dulje od 12 mjeseci. Spolno aktivne žene i muškarci trebaju koristiti učinkovite kontracepcijske metode tijekom ovih razdoblja (vidjeti dio 4.6).

Plodnost

Ciklofosfamid ometa oogenezu i spermatogenezu. Može izazvati neplodnost u oba spola. Muškarce koji se liječe ciklofosfamidom treba upoznati s mogućnošću prezervacije sperme prije liječenja (vidjeti dio 4.6).

Slabije zarastanje rana

Ciklofosfamid može ometati normalni proces zarastanja rane.

MJERE OPREZA

Alopecija

Prijavljena je alopecija i javlja se češće uz povećanje doza. Alopecija može napredovati do ćelavosti. Može se očekivati da kosa ponovno naraste nakon liječenja ili čak tijekom neprekidnog liječenja, iako može biti drugačije strukture ili boje.

Mučnina i povraćanje

Primjena ciklofosfamida može izazvati mučninu i povraćanje. Treba uzeti u obzir važeće smjernice za primjenu antiemetika u svrhu sprječavanja i ublažavanja mučnine i povraćanja. Konzumiranje alkohola može povećati mučninu i povraćanje uzrokovane ciklofosfamidom.

Stomatitis

Primjena ciklofosfamida može izazvati stomatitis (mukozitis usne šupljine). Treba uzeti u obzir važeće smjernice o mjerama sprječavanja i ublažavanja stomatitisa.

Paravenska primjena

Citostatski učinak ciklofosfamida javlja se nakon njegove aktivacije, koja se odvija prvenstveno u jetri. Stoga je rizik od ozljede tkiva pri nehotičnoj paravenskoj primjeni nizak.

U slučaju nehotične paravenske primjene ciklofosfamida, infuzija se mora odmah prekinuti, ekstravaskularna otopina ciklofosfamida se mora aspirirati lokalno putem postavljene kanile te poduzeti ostale potrebne mjere. Područje treba potom isprati fiziološkom otopinom, a ruka ili noga treba mirovati.

Primjena u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, osobito u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, smanjeno izlučivanje putem bubrega može dovesti do povećanih razina ciklofosfamida i njegovih metabolita u plazmi. To može dovesti do povećane toksičnosti i treba se uzeti u obzir prilikom određivanja doze u tih bolesnika. Vidjeti dio 4.2.

Primjena u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre

Teško oštećenje funkcije jetre može inhibirati aktivaciju ciklofosfamida. To može negativno promijeniti učinkovitost liječenja lijekom Ciklofosfamid Accord, što treba uzeti u obzir pri odabiru doze i procjeni odgovora na lijek. Vidjeti dio 4.2. Zbog porfirogenog učinka ciklofosfamida, potreban je oprez prilikom liječenja bolesnika s akutnom porfirijom.

Primjena u bolesnika s odstranjenom nadbubrežnom žlijezdom

U bolesnika s insuficijencijom nadbubrežne žlijezde možda će biti potrebna dodatna doza kortikosteroida dok su izloženi stresu zbog toksičnosti citostatika, uključujući ciklofosfamid.

Primjena u bolesnika sa šećernom bolešću

Savjetuje se oprez u bolesnika sa šećernom bolešću, budući da ciklofosfamid može stupiti u interakciju s inzulinom i drugim hipoglikemičnim lijekovima (također vidjeti dio 4.5).

Primjena u bolesnika koji su se nedavno podvrgnuli kirurškom zahvatu

Općenito, citostatici (među kojima je i ciklofosfamid) se ne smiju primjenjivati u bolesnika koji su imali kirurški zahvat u prethodnih 10 dana.

Maksimalna doza od 60 mg/kg ovog lijeka primijenjena u odrasle osobe tjelesne težine od 70 kg dovela bi do izloženosti 186 mg/kg etanolu, što može dovesti do povećanja koncentracije alkohola u krvi na oko 31 mg/100 ml.

Usporedbe radi, u odrasle osobe koja popije čašu vina ili 500 ml piva koncentracija alkohola u krvi iznosit će vjerojatno oko 50 mg/100 ml.

Istodobna primjena lijekova koji sadrži npr. propilen glikol ili etanol može dovesti do akumulacije etanola i izazvati nuspojave, osobito u male djece s nezrelim metaboličkim kapacitetom.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ciklofosamid je neaktivan, ali se metabolizira u jetri u dva aktivna metabolita, uglavnom putem enzima CYP2A6, 2B6, 2C9, 2C19 i 3A4.

Planirana istodobna primjena ili sekvencijalna primjena drugih lijekova ili terapija s ciklofosamidom koji mogu povećati vjerojatnost ili težinu toksičnih učinaka (putem farmakodinamičkih ili farmakokinetičkih interakcija) zahtijeva pažljivu individualnu procjenu očekivanih koristi i rizika.

Bolesnike koji primaju takve kombinacije mora se pažljivo nadzirati kako bi se omogućilo pravodobno djelovanje u slučaju pojave simptoma toksičnosti. Bolesnike koji se liječe ciklofosamidom i lijekovima koji smanjuju njegovo djelovanje treba nadzirati zbog mogućeg smanjenja terapijske učinkovitosti i, po potrebi, dozu treba prilagoditi.

Interakcije koje utječu na farmakokinetiku ciklofosfamida i njegovih metabolita

- Smanjena aktivacija ciklofosfamida može izmijeniti učinkovitost liječenja ciklofosamidom. Tvari koje odgađaju aktivaciju ciklofosfamida su:
 - aprepitant
 - bupropion
 - busulfan: smanjen klirens i produljeno poluvrijeme eliminacije ciklofosfamida prijavljeno je u bolesnika koji su primili visoku dozu ciklofosfamida manje od 24 sata nakon primjene visoke doze busulfana; povećana incidencija venookluzivne bolesti jetre i mukozitisa prijavljena je pri istodobnoj primjeni (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4)
 - ciprofloksacin: regresija osnovne bolesti prijavljena je nakon primjene ciprofloksacina, u slučajevima kada je taj lijek korišten prije primjene ciklofosfamida (u svrhu korekcije stanja prije transplantacije koštane srži)
 - kloramfenikol
 - azolni antimikotici (flukonazol, itrakonazol): poznato je da azolni antimikotici inhibiraju enzime citokroma P450. Povećane količine toksičnih produkata degradacije ciklofosfamida prijavljene su u kombinaciji s itrakonazolom.
 - inhibitori CYP2B6 i CYP3A4 (nevirapin, ritonavir): istodobna primjena može smanjiti djelotvornost ciklofosfamida
 - prasugrel
 - sulfonamidi, npr. sulfadiazin, sulfametoksazol i sulfapiridin
 - tiotepa: snažna inhibicija bioaktivacije ciklofosfamida prijavljena je kod kemoterapije koja je uključivala visoke doze tiotepe, kada se tiotepa primjenjivala 1 sat prije ciklofosfamida
 - ondansetron: prijavljeni su slučajevi farmakokinetičke interakcije između ondansetrona i visoke doze ciklofosfamida, što je dovelo do smanjenja vrijednosti AUC ciklofosfamida
 - grejp (voćka ili sok), rifampicin, Gospina trava: istodobna primjena s inhibitorima ili induktorima CYP3A4 može smanjiti djelotvornost ili povećati toksičnost ciklofosfamida.
- Povećanje koncentracije citotoksičnih metabolita može se javiti uz sljedeće tvari:
 - alopurinol: prijavljeno je povećanje supresije koštane srži
 - azatioprin: povećan rizik od hepatotoksičnosti (nekroza jetre)
 - kloralhidrat
 - cimetidin
 - disulfiram
 - gliceraldehid
 - induktori ljudskih jetrenih i ekstrahepatičnih mikrosomalnih enzima (npr. enzimi citokroma P450): mora se uzeti u obzir mogućnost povećane aktivnosti u slučaju ranijeg ili planiranog istodobnog liječenja s lijekovima za koje je poznato da induciraju aktivnost jetrenih i ekstrahepatičnih mikrosomalnih enzima, kao što su rifampicin, fenobarbital, karbamazepin, fenitoin, Gospina trava, benzodiazepini i kortikosteroidi
 - inhibitori proteaze: istodobna primjena inhibitora proteaze može povećati koncentraciju citotoksičnih metabolita. Utvrđeno je da je primjena režima liječenja koji sadrže inhibitore proteaze bila povezana s većom incidencijom infekcija i neutropenije u bolesnika koji su primali ciklofosamid, doksorubicin i

etopsid (CDE) nego u bolesnika koji su primali režim liječenja koji sadrži NNRTI. Povećana incidencija mukozitisa prijavljena je kod kombinirane terapije ciklofosfamidom (CDE) i sakvinavirom.

- dabrafenib.

Farmakokinetičke interakcije i interakcije nepoznatog mehanizma koje utječu na primjenu ciklofosfamida

Istodobna ili sekvencijalna primjena ciklofosfamida i drugih lijekova slične toksičnosti može imati kombinirane (povećane) toksične učinke.

- Povećana hematotoksičnost i/ili imunosupresija mogu biti posljedica kombiniranog učinka ciklofosfamida i, na primjer
 - ACE inhibitora: ACE inhibitori mogu izazvati leukopeniju
 - natalizumaba
 - paklitaksela: povećana hematotoksičnost bila je prijavljena kada se ciklofosfamid primjenjivao nakon infuzije paklitaksela
 - tiazidnih diuretika (npr. hidroklorotiazid): prijavljeno je povećanje supresije koštane srži
 - zidovudina
 - klozapina.
- Povećana kardiotoksičnost može biti posljedica kombiniranog učinka ciklofosfamida i, na primjer
 - antraciklina
 - mitomicina
 - citarabina
 - pentostatina
 - radioterapije područja srca ili zračenja cijelog tijela u kombinaciji s visokim dozama ciklofosfamida
 - trastuzamaba.
- Povećana plućna toksičnost može biti posljedica kombiniranog učinka ciklofosfamida i, na primjer
 - amiodarona
 - G-CSF, GM-CSF (čimbenik stimulacije kolonije granulocita, čimbenik stimulacije kolonije granulocita makrofaga): izvješća ukazuju na povećani rizik od plućne toksičnosti u bolesnika liječenih citotoksičnom kemoterapijom koja uključuje ciklofosfamid i G-CSF ili GM-CSF.
- Povećana nefrotoksičnost može biti posljedica kombiniranog učinka ciklofosfamida i, na primjer
 - amfotericina B
 - indometacina: akutna intoksikacija vodom prijavljena je nakon istodobne primjene indometacina.

Ostale interakcije

- Alkohol
Smanjena protutumorska aktivnost primijećena je u životinja s tumorima tijekom konzumiranja etanola (alkohola) i istodobne primjene niske doze ciklofosfamida.
U nekih bolesnika alkohol može pojačati povraćanje i mučninu izazvane ciklofosfamidom.
- Etanercept
U bolesnika s Wegenerovom granulomatozom dodavanje etanercepta standardnom liječenju, uključujući ciklofosfamid, bilo je povezano s povećanom incidencijom nekutanih solidnih malignih tumora.
- Metronidazol
Akutna encefalopatija prijavljena je u jednog bolesnika koji je istodobno primao ciklofosfamid i metronidazol. Uzročna povezanost nije razjašnjena.
U ispitivanjima na životinjama, kombinacija ciklofosfamida i metronidazola bila je povezana s povećanom toksičnošću ciklofosfamida.
- Tamoksifen
Istodobna primjena kemoterapije i tamoksifena može povećati rizik od tromboembolijskih komplikacija.

Interakcije koje utječu na farmakokinetiku i/ili djelovanje drugih lijekova

- Bupropion

Metabolizam ciklofosfamida putem CYP3B6 može inhibirati metabolizam bupropiona.

- **Kumarin**
Prijavljen je i pojačani i smanjeni učinak varfarina u bolesnika koji su primali varfarin i ciklofosfamid.
- **Ciklosporin**
U bolesnika koji su primali kombinaciju ciklofosfamida i ciklosporina opažene su niže serumske koncentracije ciklosporina u usporedbi s bolesnicima koji su primali samo ciklosporin. Ova interakcija može dovesti do razvoja transplantacijske bolesti (GVDH; engl. *Graft Versus Host Disease*).
- **Depolarizirajući mišićni relaksansi**
Liječenje ciklofosfamidom značajno i trajno inhibira aktivnost kolinesteraze. Može doći do produljene apneje prilikom istodobne primjene s depolarizirajućim mišićnim relaksansima (npr. sukcinilkolin, suksametonij) zbog smanjenja razine pseudokolinesteraze. Ako je bolesnik bio liječen ciklofosfamidom unutar 10 dana prije opće anestezije, treba upozoriti anesteziologa.
- **Digoksin, β-acetildigoksin.**
Prijavljeno je da citotoksično liječenje smanjuje apsorpciju tableta digoksina i β-acetildigoksina.
- **Cjepiva**
Budući da ciklofosfamid ima imunosupresivno djelovanje, može se očekivati smanjeni odgovor na cjepiva. Primjena živih cjepiva može dovesti do infekcije izazvane cjepivom.
- **Verapamil**
Prijavljeno je da citotoksično liječenje smanjuje crijevnu apsorpciju verapamila primijenjenog peroralnim putem.
- **Derivati sulfonilureje**
Može se sniziti razina šećera u krvi ako se ciklofosfamid i derivati sulfonilureje primjenjuju istodobno.

Pomoćne tvari:

Istodobna primjena s bilo kojim supstratom za alkohol dehidrogenazu, poput etanola, može izazvati ozbiljne nuspojave u novorođenčadi.

Istodobna primjena lijekova koji sadrži npr. propilen glikol ili etanol može dovesti do akumulacije etanola i izazvati nuspojave, osobito u male djece s nezrelim metaboličkim kapacitetom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Djevojčice koje su liječene ciklofosfamidom tijekom predpuberteta obično normalno razvijaju sekundarne spolne karakteristike i imaju redovite menstruacije.

Djevojčice koje su liječene ciklofosfamidom tijekom predpuberteta kasnije su zatrudnjele.

Djevojčice koje su liječene ciklofosfamidom i koje su očuvale funkciju jajnika, nakon završetka liječenja izložene su većem riziku od pojave prijevremene menopauze (prestanak menstruacija u dobi prije 40 godina).

Kontracepcija u muškaraca i žena

Žene ne smiju zatrudnjeti tijekom liječenja i 12 mjeseci nakon prekida terapije.

Muškarci ne smiju začeti dijete tijekom liječenja i 6 mjeseci nakon prekida terapije.

Spolno aktivne žene i muškarci trebaju koristiti učinkovite kontracepcijske metode tijekom ovih razdoblja.

Trudnoća

Podaci o primjeni ciklofosfamida u trudnica vrlo su ograničeni. Prijavljeni su slučajevi ozbiljnih višestrukih kongenitalnih aberacija nakon primjene tijekom prvog tromjesečja trudnoće.

Ispitivanja na životinjama pokazala su teratogenost i drugu reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Uzimajući u obzir podatke iz slučajeva kod ljudi, ispitivanja na životinjama i mehanizam djelovanja ciklofosfamida, ne preporučuje se njegova primjena tijekom trudnoće, posebno tijekom prvog tromjesečja trudnoće.

U svakom pojedinačnom slučaju treba usporediti potencijalnu korist liječenja s potencijalnim rizikom za fetus.

Dojenje

Ciklofosfamid se izlučuje u majčino mlijeko. Neutropenija, trombocitopenija, niska razina hemoglobina i proljev primijećeni su u djece čije su majke liječene ciklofosfamidom za vrijeme dojenja. Dojenje je zabranjeno tijekom ciklusa liječenja ciklofosfamidom (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

Ciklofosfamid ometa oogenezu i spermatogenezu. Može izazvati neplodnost u oba spola. U žena ciklofosfamid može izazvati prolaznu ili trajnu amenoreju, a u dječaka koji su liječeni ciklofosfamidom tijekom predpuberteta može izazvati oligospermiju ili azospermiju. Muškarci koji su liječeni ciklofosfamidom mogu razviti oligospermiju ili azospermiju. Prije liječenja muškaraca ciklofosfamidom, treba ih upoznati s mogućnošću pohrane i prezervacije funkcionalne sperme prije liječenja.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

U bolesnika se tijekom liječenja ciklofosfamidom mogu javiti nuspojave (uključujući mučninu, povraćanje, omaglicu, zamagljen vid, oštećenje vida) koje mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. Odluku o dopuštanju bolesniku da upravlja vozilima ili radi sa strojevima treba donijeti liječnik na individualnoj osnovi.

4.8 Nuspojave

Učestalost nuspojava prikazanih u nastavku temelji se na kliničkim ispitivanjima i iskustvu nakon stavljanja lijeka u promet.

Učestalost nuspojava se definira na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato.

Infekcije i infestacije

Često : infekcije¹
Manje često : upala pluća², sepsa¹

Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)

Rijetko : akutna leukemija³, mijelodisplastični sindrom, sekundarna zloćudna oboljenja, karcinom mokraćnog mjehura, karcinom mokraćovoda
Vrlo rijetko : sindrom lize tumora
Nepoznato : ne-Hodgkinov limfom, sarkom, karcinom bubrežnih stanica, karcinom bubrežne nakapnice, karcinom štitnjače

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Vrlo često : supresija koštane srži⁴, leukopenija, neutropenija
Često : febrilna neutropenija
Manje često : trombocitopenija, anemija
Vrlo rijetko : diseminirana intravaskularna koagulacija, hemolitičnouremični sindrom
Nepoznato : agranulocitoza, limfopenija, snižena razina hemoglobina

Poremećaji imunološkog sustava

Vrlo često : imunosupresija

Manje često : anafilaktička / anafilaktoidna reakcija, reakcija preosjetljivosti
Vrlo rijetko : anafilaktički šok

Endokrini poremećaji

Rijetko : SIADH (sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona)
Nepoznato : akutna intoksikacija vodom

Poremećaji metabolizma i prehrane

Manje često : anoreksija
Rijetko : dehidracija
Vrlo rijetko : hiponatrijemija
Nepoznato : povišena razina glukoze u krvi, snižena razina glukoze u krvi

Psijatrijski poremećaji

Vrlo rijetko : konfuzno stanje

Poremećaji živčanog sustava

Manje često : periferna neuropatija, polineuropatija, neuralgija
Rijetko : konvulzije, omaglica
Vrlo rijetko : disgeuzija, hipogeuzija, parestezija
Nepoznato : neurotoksičnost⁵, sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije⁶, encefalopatija

Poremećaji oka

Rijetko : zamagljen vid
Vrlo rijetko : oštećenje vida, konjuktivitis, edem oka⁷
Nepoznato : pojačano lučenje suza

Poremećaji uha i labirinta

Manje često : gluhoća
Nepoznato : tinitus

Srčani poremećaji

Manje često : zatajenje srca⁸, kardiomiopatija, miokarditis, tahikardija
Rijetko : ventrikularna aritmija, supraventrikularna aritmija
Vrlo rijetko : ventrikularna fibrilacija, angina, infarkt miokarda, perikarditis, fibrilacija atrija
srčani zastoj
Nepoznato : ventrikularna tahikardija, kardiogeni šok, perikardijalni izljev, zatajenje lijeve klijetke, difuzno intramiokardijalno krvarenje, palpitacije, bradikardija, produljeni QT interval na elektrokardiogramu

Krvožilni poremećaji

Manje često : navale crvenila
Rijetko : krvarenje
Vrlo rijetko : tromboembolija, hipertenzija, hipotenzija
Nepoznato : plućna embolija, venska tromboza, vaskulitis, periferna ishemija

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja^{8,9}

Vrlo rijetko : sindrom akutnog respiratornog distresa (ARDS), kronična plućna intersticijska fibroza, plućni edem, bronhospazam, dispneja, hipoksija, kašalj
Nepoznato : plućna venookluzivna bolest, alergijski alveolitis, pneumonitis, začepljenje nosa, orofaringealna bol, rinoreja, kihanje, obliterativni bronhiolitis, pleuralni izljev

Poremećaji probavnog sustava

Često : upala sluznice
Vrlo rijetko : hemoragični enterokolitis, akutni pankreatitis, ascites, stomatitis, proljev, povraćanje, konstipacija, mučnina

Nepoznato : gastrointestinalno krvarenje, cekitis, kolitis, enteritis, bol u abdomenu, upala parotidnih žlijezda slinovnica

Poremećaji jetre i žuči

Često : abnormalna funkcija jetre

Rijetko : hepatitis

Vrlo rijetko : venookluzivna bolest jetre, hepatomegalija, žutica, aktivacija virusnog hepatitisa

Nepoznato : kolestatski hepatitis, hepatotoksičnost¹⁰, citolitički hepatitis

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Vrlo često : alopecija¹¹

Rijetko : osip, dermatitis, promjena boje noktiju, promjena boje kože¹²

Vrlo rijetko : Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, radijacijski eritem, svrbež (uključujući upalni svrbež), toksični dermatitis

Nepoznato : multiformni eritem, sindrom palmarno-plantarne eritrodizesteije (sindrom šaka-stopalo), urtikarija, eritem, oticanje lica, hiperhidroza

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Vrlo rijetko : rabdomioliza, grčevi

Nepoznato : sklerodermija, spazam mišića, mijalgija, artralgiya

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Vrlo često : cistitis, mikrohematurija

Često : hemoragični cistitis, makrohematurija

Vrlo rijetko : suburetralno krvarenje, edem stjenke mokraćnog mjehura, fibroza i skleroza mokraćnog mjehura, oštećenje funkcije bubrega, povećana razina kreatinina u krvi, bubrežna tubularna nekroza, ulcerozni cistitis

Nepoznato : poremećaj bubrežnih tubula, toksična nefropatija, hemoragični uteritis, kontraktura mokraćnog mjehura, nefrogeni dijabetes insipidus, atipične epitelne stanice mokraćnog mjehura, povećana razina dušika iz ureje u krvi

Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje

Nepoznato : prijevremeni porod

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Često : oštećenje funkcije spermatogeneze

Manje često : poremećaj ovulacije (rijetko ireverzibilan)

Rijetko : amenoreja¹³, azoospermija/aspermija¹³, oligospermija¹³

Nepoznato : neplodnost, zatajenje jajnika, oligomenoreja, atrofija testisa

Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji

Nepoznato : unutar maternična smrt, malformacije fetusa, usporen rast fetusa, fetalna toksičnost, karcinogeni učinci na novorođenčad

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo često : vrućica

Često : zimica, astenija, malaksalost

Rijetko : bol u prsnom košu

Vrlo rijetko : glavobolja, bol, multiorgansko zatajivanje, reakcije na mjestu primjene injekcije/infuzije (tromboza, nekroza, flebitis, upala, bol, oticanje, eritem)

Nepoznato : edem, bolest slična gripi

Pretrage

Manje često : povećana razina laktat dehidrogenaze u krvi, povećan C-reaktivni protein, promjene na EKG-u, smanjena ejakcijska frakcija lijeve klijetke (LVEF), snižene razine ženskih spolnih hormona

Vrlo rijetko : povećanje tjelesne težine

Nepoznato : snižena razina estrogena u krvi, povećana razina gonadotropina u krvi

¹Povećan rizik od i težina upale pluća (uključujući smrtne ishode), drugih bakterijskih, gljivičnih, virusnih, protozoalnih i parazitskih infekcija; reaktivacija latentnih infekcija, uključujući virusni hepatitis, tuberkuloza, JC virus s progresivnom multifokalnom leukoencefalopatijom (uključujući smrtne ishode), pneumocystis jiroveci, herpes zoster, strongyloides, sepsa i septički šok (uključujući smrtne ishode).

²uključujući smrtne ishode

³uključujući akutnu mijeloičnu leukemiju, akutnu promijelocitnu leukemiju

⁴manifestira se kao zatajenje koštane srži, pancitopenija, neutropenija, agranulocitoza, granulocitopenija, trombocitopenija (komplikirana krvarenjem), leukopenija, anemija

⁵manifestira se kao mijelopatija, periferna neuropatija, polineuropatija, neuralgija, dizestezijska, hipoestezijska, parestezijska, tremor, disgeuzijska, hipogeuzijska, parosmija.

⁶manifestira se kao glavobolja, promjene mentalne funkcije, napadaji i poremećaj vida od zamućenog vida do gubitka vida

⁷povezano s alergijskom reakcijom

⁸uključujući smrtne ishode

⁹Iako je incidencija plućne toksičnosti povezane s ciklofosamidom niska, prognoza u tih bolesnika je loša.

¹⁰zatajenje jetre, jetrena encefalopatija, ascites, hepatomegalija, žutica, povećana razina bilirubina, povećana aktivnost jetrenih enzima (AST, ALT, ALP, gamma-GT)

¹¹može napredovati do ćelavosti

¹²na dlanovima i petama

¹³trajno

Pedijatrijska populacija

Sigurnosni profil ciklofosfamida u pedijatrijskoj populaciji sličan je onom u odraslih.

Napomena:

Određene komplikacije kao što su tromboembolija, diseminirana intravaskularna koagulacija i hemolitičnouremični sindrom mogu se javiti kao posljedica osnovnih poremećaja, ali učestalost ovih komplikacija može se povećati zbog kemoterapije s lijekom Ciklofosamid Accord.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

- Ozbiljne posljedice predoziranja uključuju pojavu toksičnosti ovisnih o dozi, kao što je supresija koštane srži, urotoksičnost, kardiotoksičnost (uključujući zatajenje srca), venookluzivna bolest jetre i stomatitis. Vidjeti dio 4.4.
- U slučaju predoziranja bolesnike treba pažljivo pratiti zbog razvoja toksičnosti, osobito hematotoksičnosti.
- Nema specifičnog antidota za predoziranje ciklofosamidom.
- Ciklofosamid i njegovi metaboliti mogu se dijalizirati. Stoga je indicirana brza hemodijaliza u slučaju suicidalnog ili nehotičnog predoziranja ili intoksikacije.
- Predoziranje zahtijeva suportivne mjere liječenja, uključujući prikladno, suvremeno liječenje bilo koje prateće infekcije, supresije koštane srži ili drugih toksičnosti koje se mogu javiti.
- Profilaksa cistitisa primjenom mesne može pomoći u sprječavanju ili ograničavanju urotoksičnih učinaka u slučaju predoziranja ciklofosamidom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastični i imunomodulacijski lijekovi; antineoplastični lijekovi, alkilirajući lijekovi, analozi dušikovog plikavca

ATK oznaka: L01AA01

Dokazano je da ciklofosfamid ima citostatični učinak na mnoge vrste tumora. Ciklofosfamid vjerojatno utječe na S-fazu ili G2-fazu staničnog ciklusa.

Još nije razjašnjeno je li citostatični učinak u cijelosti ovisan o alkilaciji DNK ili ulogu igraju drugi mehanizmi kao što je inhibicija postupaka transformacije kromatina ili inhibicija DNK polimeraze. Metabolit akrolein nema antineoplastično djelovanje, ali je odgovoran za štetni urotoksični učinak.

Imunosupresivni učinak ciklofosfamida temelji se na činjenici da ciklofosfamid ima inhibitorni učinak na B-stanice, CD4 + T-stanice i u manjoj mjeri na CD8 +-T-stanice. Pored toga, pretpostavlja se da ciklofosfamid ima inhibitorni učinak na supresor koji regulira IgG2 klasu antitijela. Ne može se isključiti križna rezistencija, posebno sa strukturno srodnim citostaticima, npr. ifosfamidom, kao i drugim alkilirajućim lijekovima.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Ciklofosfamid se primjenjuje u neaktivnom obliku preteče lijeka, a aktivira se u jetri.

Apsorpcija

Ciklofosfamid se brzo i gotovo u cijelosti apsorbira s mjesta parenteralne primjene.

Distribucija

Manje od 20% ciklofosfamida veže se za proteine plazme. Metaboliti ciklofosfamida u većoj mjeri se vežu za proteine, ali manje od 70%. Nije poznato u kojoj se mjeri aktivni metaboliti vežu za proteine. Ciklofosfamid prolazi u cerebrospinalnu tekućinu i izlučuje se u majčino mlijeko. Ciklofosfamid i njegovi metaboliti mogu proći kroz placentu.

Metabolizam

Ciklofosfamid u jetri prelazi u aktivne metabolite 4-hidroksi-ciklofosfamid i aldofosfamid (tautomerni oblik 4-hidroksi-ciklofosfamida) metaboličkim reakcijama faze I putem enzima citokroma P450 (CYP). Različiti CYP izoenzimi doprinose bioaktivaciji ciklofosfamida, uključujući CYP2A6, 2B6, 2C9, 2C19 i 3A4, pri čemu 2B6 pokazuje najveću aktivnost 4-hidroksilaze. Detoksifikacija se obavlja uglavnom putem glutation-S-transferaza (GSTA1, GSTP1) i alkohol dehidrogenaze (ALDH1, ALDH3). Dva do četiri sata nakon primjene ciklofosfamida postižu se vršne koncentracije aktivnih metabolita u plazmi, a zatim se njihova razina brzo smanjuje.

Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije ciklofosfamida iz plazme kreće se od 4 do 8 sati u odraslih i djece. Poluvrijeme eliminacije aktivnih metabolita iz plazme nije poznato.

Nakon i.v. primjene visoke doze u okviru programa alogenog presađivanja koštane srži, koncentracija čistog ciklofosfamida u plazmi slijedi linearnu kinetiku prvog reda. U usporedbi sa standardnom terapijom ciklofosfamidom, zabilježeno je povećanje neaktivnih metabolita, što ukazuje na zasićenje aktivirajućih enzimskih sustava, no nijedna faza metabolizma ne dovodi do stvaranja neaktivnih metabolita. Tijekom terapije s visokim dozama ciklofosfamida u trajanju od nekoliko dana smanjuju se vrijednost površine ispod krivulje odnosa koncentracije lijeka u plazmi i vremena za matični spoj, vjerojatno zbog samoindukcije aktivnosti mikrosomalnih enzima.

Ciklofosfamid i njegovi metaboliti prvenstveno se izlučuju putem bubrega.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Akutna toksičnost

Akutna toksičnost ciklofosfamida relativno je niska. To je dokazano u ispitivanjima na miševima, zamorcima, kunićima i psima.

Kronična toksičnost

Kronična primjena toksičnih doza dovela je do pojave jetrenih lezija koje su ispoljavale kao masna degeneracija koja prelazi u nekrozu. Crijevna sluznica nije bila zahvaćena. Granica za hepatotoksične učinke iznosila je 100 mg/kg u kunića i 10 mg/kg u pasa.

Mutagenost i karcinogenost

Mutageni učinci ciklofosfamida dokazani su u raznim *in vitro* i *in vivo* ispitivanjima. Kromosomske aberacije nakon primjene ciklofosfamida također su primijećene u ljudi. Karcinogeni učinci ciklofosfamida dokazani su u ispitivanjima na štakorima i miševima.

Teratogenost

Teratogeni učinci ciklofosfamida dokazani su na raznim životinjama (miševima, štakorima, kunićima, rezus majmunima i psima). Ciklofosfamid može izazvati koštane, tkivne i druge malformacije.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

propilen glikol (E1520)
makrogol
monotioglicerol
etanol, bezvodni

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica:

18 mjeseci.

Nakon otvaranja:

Nakon prvog otvaranja, djelomično potrošenu bočicu s više doza treba čuvati u originalnoj kutiji na temperaturi od 2°C do 8°C najviše 28 dana. Neiskorišteni lijek odložite u otpad nakon isteka 28 dana.

Nakon razrjeđivanja:

Kemijska i fizikalna stabilnost razrijeđene otopine dokazana je tijekom 7 dana na temperaturi od 2°C – 8°C (zaštićena od svjetlosti) i tijekom 24 sata na temperaturi od 20°C – 25°C (standardno sobno osvjetljenje) kada su korištena otapala navedena u dijelu 4.2.

S mikrobiološkog stanovišta, razrijeđeni lijek treba upotrijebiti odmah. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja prije primjene lijeka odgovornost su korisnika i obično ne bi smjeli biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ako razrjeđivanje nije provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja ili razrjeđivanja vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prozirna cjevasta bezbojna bočica od stakla tipa I veličine 2 ml s klorobutilnim gumenim čepom i neprozirnom „flip-off“ plavom kapicom koja sadrži 1 ml koncentrata.

Prozirna cjevasta bezbojna bočica od stakla tipa I veličine 5 ml s klorobutilnim gumenim čepom i neprozirnom „flip-off“ žutom kapicom koja sadrži 2,5 ml koncentrata.

Prozirna cjevasta bezbojna bočica od stakla tipa I veličine 5 ml s klorobutilnim gumenim čepom i neprozirnom „flip-off“ plavom kapicom koja sadrži 5 ml koncentrata.

Prozirna cjevasta bezbojna bočica od stakla tipa I veličine 10 ml s klorobutilnim gumenim čepom i neprozirnom „flip-off“ plavom kapicom koja sadrži 10 ml koncentrata.

Pakiranje od 1 bočice

Pakiranje od 5 bočica

Pakiranje od 6 bočica

Pakiranje od 10 bočica

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Rukovanje

Ciklofosfamid je citostatik. Stoga se priprema i rukovanje lijekom Ciklofosfamid Accord uvijek mora obavljati u skladu sa sigurnosnim mjerama za rukovanje citostaticima. Lijeptom ne smiju rukovati trudnice ni dojilje.

Ciklofosfamid Accord je sterilna, bistra, bezbojna otopina spremna za primjenu koja sadrži koncentraciju od 200 mg/ml ciklofosfamida.

Injekcija ciklofosfamida

Jačina	Sadržaj bočice
200 mg/1 ml	Bočica od 2 ml
500 mg/2,5 ml	Bočica od 5 ml
1000 mg/5 ml	Bočica od 5 ml
2000 mg/10 ml	Bočica od 10 ml

Upute za razrjeđivanje

1. Koristite aseptičnu tehniku prilikom razrjeđivanja lijeka Ciklofosfamid Accord za intravensku primjenu.
2. Odgovarajući volumen otopine lijeka Ciklofosfamid Accord mora se razrijediti do minimalne koncentracije od 2 mg po ml (ako se koristi intravenska infuzija) ili 20 mg po ml (ako se koristi direktna intravenska injekcija) pomoću otapala navedenih u dijelu 4.2.
3. Parenteralne lijekove mora se vizualno pregledati prije primjene kako bi se ustanovilo postoje li vidljive čestice ili promjena boje. Ako primijetite vidljive čestice, nemojte primjenjivati lijek.
4. Prazne bočice ili materijale (štrcaljke, igle itd.) korištene za razrjeđivanje i primjenu potrebno je zbrinuti u skladu s nacionalnim zahtjevima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7, 02-677, Varšava

Mazowieckie,
Poljska

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-872342996

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 09.05.2024.

Datum obnove odobrenja: /

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

-